

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

 BLACK BORDERS

- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

? t s1/5/1

FI

1/5/1

DIALOG(R) File 351:DERWENT WPI  
(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

000917352

WPI Acc No: 72-77527T/197249

Narcotic and antagonist oral composn - to prevent misuse from injection  
of illegal extracts

Patent Assignee: ENDO LAB INC (ENDO )

Number of Countries: 003 Number of Patents: 003

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
DE 2222039	A						197249 B
FR 2137560	A						197311
GB 1390772	A	19750416					197516

Priority Applications (No Type Date): US 71141407 A 19710507

Abstract (Basic): DE 2222039 A

An oral medicament contg. a narcotic which is markedly active orally and parenterally combined with an antagonist which is considerably less active orally than on injection, the ratio of agent to antagonist being chosen to permit a normal narcotic effect by the oral route but to prevent an acute euphoric effect if injected. This is to prevent illegal extraction by addicts of narcotic principle from analgesic mixts. for injection towards rapid effect.

Title Terms: NARCOTIC; ANTAGONIST; ORAL; PREVENT; MISUSE; INJECTION;  
ILLEGAL; EXTRACT

Derwent Class: B02; B05

International Patent Class (Additional): A61K-027/00; A61K-031/48

File Segment: CPI

?

(5)

Int. Cl.:

A 61 k, 27/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT

(2)



Deutsche Kl.: 30 h, 2/36

(10)  
(11)

Offenlegungsschrift 2222039

(21)  
(22)  
(23)

Aktenzeichen: P 22 22 039.9

Anmeldetag: 5. Mai 1972

Offenlegungstag: 23. November 1972

Ausstellungsriorität: —

(30) Unionspriorität  
(32) Datum: 7. Mai 1971  
(33) Land: V. St. v. Amerika  
(31) Aktenzeichen: 141407

(5) Bezeichnung: Narkotische Arzneimittel

(6) Zusatz zu: —

(22) Ausscheidung aus: —

(71) Anmelder: Endo Laboratories Inc., Garden City, N. Y. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG: Kreisler, A. v., Dr.-Ing.; Schönwald, K., Dr.-Ing.; Meyer, Th., Dr.-Ing.; Fües, J. F., Dipl.-Chem. Dr. rer. nat.; Kreisler, A. v., Dipl.-Chem.; Keller, C., Dipl.-Chem.; Klöpsch, G., Dr.-Ing.; Selting, G., Dipl.-Ing.; Patentanwälte, 5000 Köln

(72) Als Erfinder benannt: Blumberg, Harold, Flushing, N. Y. (V. St. A.)

DR.-ING. VON KREISLER DR.-ING. SCHÖNWALD

DR.-ING. TH. MEYER DR. FUES DIPL.-CHEM. ALEK VON KREISLER  
DIPL.-CHEM. CAROLA KELLER DR.-ING. KLÖPSCH DIPL.-ING. SELTING

KÖLN 1, DEICHMANNHAUS

Köln, den 2.5.1972  
AvK/Ax

ENDO LABORATORIES, Inc., Garden City, New York 11530,  
1000 Stewart Avenue, U.S.A.

Narkotische Arzneimittel

Im allgemeinen erhalten Rauschgift-, Narkotikum- und Drogensüchtige keine volle Befriedigung durch das Rauschgift oder ein "High" durch die verhältnismäßig langsame, diffuse und abgeschwächte Wirkung von oral genommenen Rauschgiften, Narkotika und Drogen. Statt dessen suchen sie die schnelle, konzentrierte und unverminderte Wirkung eines vorzugsweise intravenös oder "mainline"-injizierten Rauschgifts oder Narkotikums, um die erwünschte akute euphorisierende Wirkung eines befriedigenden "High" zu erreichen. Demzufolge beschaffen sich Süchtige zuweilen die leichter erhältlichen oralen Narkotika, nämlich Analgetika, Antitussiva usw., und extrahieren die narkotische Substanz, so daß sie injiziert werden kann. Der Mißbrauch von Rauschgiften, Narkotika und Drogen durch Umleitung von oralen narkotischen therapeutischen Medikamenten und Drogen in illegale Kanäle zur Injektion durch Süchtige ist somit ein ernstes Problem in der Medizin, Volksgesundheit und Verbrechensverhütung geworden.

Gegenstand der Erfindung sind narkotische Präparate zur oralen Verabreichung, z.B. Tabletten, Kapseln und Sirupe, die ein Narkotikum, das oral sowie durch Injektion eine wesentliche Wirkung hat, in Kombination mit einem Rauschgift-, Narkotikum- und Drogenantagonisten enthalten, der oral viel weniger wirksam ist als bei der Injektion, wobei das Verhältnis des Antagonisten zum Rauschgift, Narkotikum oder zur Droge (nachstehend der Einfachheit halber als "Narkotikum" bezeichnet) in der Kombination so gewählt ist, daß der Antagonist die Wirkung des Narkotikums bei oraler Einnahme der Kombination nicht blockiert, jedoch das Erreichen einer akuten euphorisierenden Wirkung verhindert, wenn die Kombination injiziert wird.

Bei oraler Einnahme in Form von Dosierungseinheiten stellt das Präparat eine voll wirksame therapeutische Dosis des Narkotikums dar, die durch Anwesenheit des Antagonisten praktisch unvermindert ist. Wenn jedoch die Kombination der aktiven Ingredientien extrahiert und injiziert wird, blockiert der Antagonist wirksam den Effekt des Narkotikums und verhindert das Eintreten der gewünschten euphorisierenden Wirkung. Die Kombination beseitigt somit den Anreiz für die Abzweigung der legalen Medikamente und Drogen in illegale Kanäle und Verwendungen.

Als Beispiele narkotischer Drogen und Medikamente, die in den Präparaten gemäß der Erfindung verwendet werden können, sind Oxyccdon, Hydrocodon, Methadon, Oxymorphon, Hydromorphen, Codein, Propoxyphen, Pentazocin und ihre pharmazeutisch unbedenklichen Salze zu nennen. Die Erfindung ist auf diese und alle anderen Narkotika, Rauschgifte und Drogen anwendbar, die sowohl oral als auch durch Injektion eine erhebliche Wirkung haben. Propoxyphen unterliegt z.Zt. nicht der Rauschgiftüberwachung, ist jedoch eindeutig als schwaches Narkotikum erkannt und in einigen Fällen als zu Mißbrauch und Sucht führendes Präparat festgestellt worden. Pentazocin unterliegt z.Zt. ebenfalls

nicht der Rauschgiftkontrolle in den Vereinigten Staaten, jedoch ist es ein gemischter schwacher Narkotikum-Antagonist, der an der Grenze zu den Narkotika liegt, und aus dem die narkotische Komponente ausreichend in Erscheinung getreten ist, um zu einer bedeutenden Zahl von Fällen des Drogenmißbrauchs und der Drogensucht zu führen.

Alle Narkotikum-Antagonisten, die bei Verabreichung durch Injektion eine wesentliche größere Wirksamkeit als bei der oralen Einnahme haben, können in den Präparaten gemäß der Erfindung verwendet werden. Als Beispiele solcher Narkotikum-Antagonisten sind Naloxon, N-Cyclopropylmethyl-7,8-dihydro-14-hydroxynormorphinon, 21-Cyclopropyl-7 $\alpha$ -(1-hydroxy-1-methyläthyl)-6,14-endo-äthantetrahydrooripavin, Cyclazocin, Nalorphin, Levallorphan und ihre pharmazeutisch geeigneten Säureadditionssalze zu nennen.

Da die Narkotika und Narkotikum-Antagonisten, die für die Zwecke der Erfindung verwendet werden können, in ihrer Wirkungskraft sehr unterschiedlich sind, ist es nicht möglich, einen Bereich von Mengenverhältnissen zu nennen, der für alle möglichen Kombinationen gilt. Beispielsweise sollte das Gewichtsverhältnis von Narkotikum zu Antagonist bei der Kombination von Oxymorphon und Naloxon im Bereich von etwa 2:1 bis 50:1 liegen, während es bei der Kombination von Meperidin mit Naloxon im Bereich von etwa 50:1 bis 10000:1 liegen sollte. Im allgemeinen liegen die geeigneten Verhältnisse im Bereich von etwa 0,2:1 bis 30000:1 (gewöhnlich 2:1 bis 10000:1). Die geeigneten Verhältnisse für bestimmte Kombinationen lassen sich leicht durch Versuche ermitteln.

Die Präparate gemäß der Erfindung sind übliche orale Narkotikum-Präparate mit dem einzigen Unterschied, daß sie den Narkotikum-Antagonisten enthalten. Im Falle von Tabletten enthalten sie im allgemeinen etwa 5 bis 100 mg des Narkotikums und etwa 0,001 bis 50 mg (gewöhnlich

0,003 bis 5 mg) des Antagonisten. Flüssige Präparate enthalten im allgemeinen pro ml etwa 1 bis 20 mg Narkotikum und etwa 0,0002 bis 10 mg (gewöhnlich 0,0006 bis 1 mg) Antagonist. Zusätzliche Arzneimittel, z.B. Antihistamine, nicht-narkotische Analgetika und Antispasmodika, können zusammen mit üblichen Hilfsstoffen in üblichen Mengen einbezogen werden.

Nachstehend werden einige spezielle Beispiele von Präparaten gemäß der Erfindung und ihren möglichen Anwendungen beschrieben.

1) Oxycodon mit Naloxon

Oxycodon ist ein wirksames orales narkotisches Analgetikum, das im allgemeinen in einer Dosis von etwa 5 mg Oxycodonhydrochlorid pro Tablette zusammen mit Aspirin, Phenacetin und Coffein (ähnlich dem bekannten "APC mit Codein") verwendet wird. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Narkotikumextrakt von 6 bis 12 Tabletten injizieren, um einen Höhepunkt ("High") zu erreichen.

Beim Verfahren gemäß der Erfindung enthält die Tablette (oder eine Dosis von 5 ml Flüssigkeit) etwa 5 mg Oxycodonhydrochlorid oder sein Äquivalent als Base, Salze usw. zusammen mit 0,01 bis 0,3 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) gegebenenfalls mit zusätzlichen Arzneimitteln wie Aspirin, Phenacetin und Coffein. Bevorzugt werden Tabletten, die 5 mg Oxycodonhydrochlorid und 0,1 mg Naloxonhydrochlorid zusammen mit 224 mg Aspirin, 160 mg Phenacetin und 32 mg Coffein enthalten.

2) Hydrocodon mit Naloxon

Hydrocodon ist ein wirksames orales narkotisches Antitussivum und Analgetikum und wird im allgemeinen in einer Dosis von etwa 5 mg Hydrocodonbitartrat pro Tablette oder pro 5 ml Sirup verwendet. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Narkotikumextrakt von 18 bis 36 Tabletten inji-

zieren, um einen Höhepunkt oder ein "High" zu erreichen.

Beim Verfahren gemäß der Erfindung enthält die Tablette (oder die Dosis von 5 ml Flüssigkeit) etwa 5 mg Hydrocodonbitartrat (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) zusammen mit 0,003 bis 0,1 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) gegebenenfalls mit zusätzlichen Arzneimitteln wie Antihistaminen (z.B. Chlorpheniraminmaleat), Vasikonstriktoren (z.B. Phenylephedrinhydrochlorid), nicht-narkotischen Analgetika (z.B. Acetaminophen), Antispasmodika und Coffein. Bevorzugt werden Tabletten, die 5 mg Hydrocodonbitartrat und 0,03 mg Naloxonhydrochlorid enthalten.

### 3) Methadon mit Naloxon

Methadonhydrochlorid ist ein wirksames orales narkotisches Analgetikum, das in einer Dosis von 5 oder 10 mg in Tabletten oder in flüssiger Form zur Schmerzlinderung und in einer Dosis von 40 bis 100 mg als Tabletten oder Flüssigkeit zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Toleranz gegen Narkotika zur Blockierung eines durch Heroin hervorgerufenen "High" verwendet wird. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Narkotikumextrakt einer 40 mg-Tablette oder deren Äquivalent injizieren, um zu einem Höhepunkt zu gelangen.

Gemäß der Erfindung enthält die Tablette oder das flüssige Präparat etwa 40 mg Methadonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) zusammen mit 0,2 bis 5 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.). Die bevorzugte Dosierung bei Tabletten oder flüssigen Präparaten beträgt 40 mg Methadonhydrochlorid zusammen mit 1,5 mg Naloxonhydrochlorid.

### 4) Oxymorphon mit Naloxon

Oxymorphonhydrochlorid ist ein wirksames orales Analgetikum, das in Tabletten in einer Dosis von 10 mg verwendet wird. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Extrakt von  
209848/1178

1/3 bis 1/2 Tablette injizieren, um zu einem Höhepunkt zu gelangen.

Gemäß der Erfindung enthält die Tablette etwa 10 mg Oxymorphonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) zusammen mit 0,2 bis 5 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.). Die bevorzugte Dosis bei den Tabletten beträgt 10 mg Oxymorphonhydrochlorid zusammen mit 2,5 mg Naloxonhydrochlorid.

#### 5) Hydromorphone mit Naloxon

Hydromorphonehydrochlorid ist ein wirksames orales Analgetikum und hustenstillendes Mittel, das in Dosen von 2, 3 oder 4 mg pro Tablette oder 1 mg pro 5 ml Sirup verwendet wird. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Wirkstoffgehalt von 2 bis 4 Tabletten, die 3 mg Wirkstoff enthalten, und äquivalente Dosierungen der 2 mg- und 4 mg-Tabletten injizieren, um in den Rauschzustand zu gelangen.

Gemäß der Erfindung enthält die Tablette etwa 3 mg Hydromorphonehydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Sulfat oder andere Salze) zusammen mit 0,04 bis 1 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.). Die Mengenanteile von Naloxonhydrochlorid wären bei den Tabletten mit 2 und 4 mg Hydromorphonehydrochlorid proportional gleich. Die bevorzugte Dosierung für Tabletten beträgt 3 mg Hydromorphonehydrochlorid zusammen mit 0,4 mg Naloxonhydrochlorid.

#### 6) Codein mit Naloxon

Codeinphosphat ist ein wirksames orales Analgetikum und Antitussivum, das im allgemeinen in Dosierungen von 7,5 bis 60 mg in Tabletten als Analgetikum und in Dosierungen von 10 mg in Tabletten oder flüssigen Präparaten als Antitussiva gegebenenfalls zusammen mit weiteren nicht-narkotischen Arzneimitteln wie APC (Aspirin, Phenacetin und Coffein) verwendet wird. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Narkotikumextrakt von 4 bis 8

Tabletten mit 60 mg Wirkstoff injizieren, um in den Rauschzustand zu gelangen.

Gemäß der Erfindung enthält die Tablette etwa 7,5 bis 60 mg Codeinphosphat (oder dessen Äquivalent als Base, Sulfat oder andere Salze) zusammen mit 0,03 bis 1 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) gegebenenfalls mit anderen Arzneimitteln wie Aspirin, Phenacetin und Coffein. Die bevorzugte Dosierung für Tabletten beträgt 30 mg Codeinphosphat und 0,1 mg Naloxonhydrochlorid zusammen mit 224 mg Aspirin, 160 mg Phenacetin und 32 mg Coffein.

#### 7) Propoxyphen mit Naloxon

Propoxyphenhydrochlorid wird in großem Umfang als orales Analgetikum im allgemeinen in einer Dosierung von 65 mg mit Aspirin oder mit Aspirin, Phenacetin und Coffein verwendet. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Narkotikumextrakt von 4 bis 8 Tabletten injizieren, um in den Rauschzustand zu gelangen.

Gemäß der Erfindung enthält die Tablette etwa 30 bis 65 mg Propoxyphenhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) zusammen mit 0,03 bis 1 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) gegebenenfalls mit Aspirin oder APC (Aspirin, Phenacetin und Coffein). Die bevorzugte Dosierung pro Tablette beträgt 65 mg Propoxyphenhydrochlorid und 0,2 mg Naloxonhydrochlorid zusammen mit 224 mg Aspirin, 160 mg Phenacetin und 32 mg Coffein.

#### 8) Meperidin mit Naloxon

Meperidin wird als orales Analgetikum im allgemeinen als 50 bis 100 mg Meperidinhydrochlorid enthaltende Tablette gegebenenfalls mit Aspirin, Phenacetin und Coffein verwendet. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Narkotikumextrakt von 3 bis 6 Tabletten je 100 mg Wirkstoff injizieren, um in den Rauschzustand zu gelangen.

209848/1178

Gemäß der Erfindung enthält die Tablette 50 bis 100 mg Meperidinhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) zusammen mit 0,01 bis 1 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.) gegebenenfalls mit Aspirin, Phenacetin und Coffein. Die bevorzugte Dosierung pro Tablette beträgt 100 mg Meperidinhydrochlorid und 0,3 mg Naloxonhydrochlorid zusammen mit 224 mg Aspirin, 160 mg Phenacetin und 32 mg Coffein.

### 9) Pentazocin mit Naloxon

Pentazocin ist ein wirksames orales Analgetikum, das im allgemeinen in Form von Tabletten verwendet wird, die Pentazocinhydrochlorid in einer 50 mg der Base äquivalenten Menge enthalten. Der Süchtige müßte wahrscheinlich den Extrakt von 4 bis 8 Tabletten injizieren, um zum Rauschzustand zu gelangen.

Gemäß der Erfindung enthält die Tablette 50 mg Pentazocinbase in Form des Hydrochlorids (oder dessen Äquivalent als Base selbst oder in Form anderer Salze) zusammen mit 0,02 bis 0,6 mg Naloxonhydrochlorid (oder dessen Äquivalent als Base, Salze usw.). Bevorzugt werden Tabletten, die jeweils Pentazocinhydrochlorid in einer 50 mg der Base entsprechenden Menge zusammen mit 0,2 mg Naloxonhydrochlorid enthalten.

Die anderen vorstehend genannten Antagonisten mit Ausnahme des gemischten Narkotikum-Antagonisten Pentazocin können in den vorstehend als Beispiele beschriebenen Arzneimitteln an Stelle von Naloxon in den folgenden, auf die Naloxondosierung bezogenen mehrfachen Mengen oder Bruchteilen verwendet werden: N-Cyclopropylmethyl-7,8-dihydro-14-hydroxynormorphinon: 1/3 (der Naloxondosis in mg); 21-Cyclopropyl-7 $\alpha$ -(1-hydroxy-1-methyläthyl)-6,14-endo-äthantetrahydrooripavins: 1/3; Cyclazocin: 1; Nalorphin: 10; Levallorphan: 2. N-Cyclopropylmethyl-7,8-dihydro-14-hydroxynormorphinon und 21-Cyclopropyl-7 $\alpha$ -(1-hydroxy-1-methyläthyl)-6,14-endo-äthantetrahydrooripavins werden

auch in Kombination mit Pentazocin verwendet, wobei jeder Antagonist in einer Dosis von 1/3 der Naloxondosis in mg gebraucht wird. Natürlich können auch pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze der Basen der Narkotikum-Antagonisten verwendet werden.

209848/1178

P a t e n t a n s p r ü c h e

- 1) Narkotische Arzneimittel für die orale Verabreichung, enthaltend ein Narkotikum, das sowohl oral als auch durch Injektion eine wesentliche Aktivität hat, in Kombination mit einem Narkotikum-Antagonisten, der oral eine viel geringere Wirksamkeit als bei der Injektion hat, wobei das Verhältnis des Antagonisten zum Narkotikum in der Kombination so gewählt ist, daß der Antagonist die Wirkung des Narkotikums nicht blockiert, wenn die Kombination oral eingenommen wird, aber das Erreichen einer akuten euphorisierenden Wirkung des Narkotikums verhindert, wenn die Kombination injiziert wird.
- 2) Arzneimittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als Narkotikum Oxycodon, Hydrocodon, Methadon, Meperidin, Oxymorphon, Hydromorphon, Codein, Propoxyphen oder Pentazocin oder deren pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze und als Narkotikum-Antagonist Naloxon, N-Cyclopropylmethyl-7,8-dihydro-14-hydroxynormorphinon, 21-Cyclopropyl-7 $\alpha$ -(1-hydroxy-1-methyläthyl)-6,14-endo-äthantetrahydrooripavín (Diprenorphin), Cyclazocin, Nalorphin oder Levallorphan oder deren pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze enthalten.

)  
\_\_\_\_\_  
)

209848/1178